

HISTOLOGISCH
DIAGNOSTIZIERTE FETTLLEBER
IM KRANKENGUT EINER
INTERNISTISCHEN ABTEILUNG

Marieluise Seidel

Diss.
München
1904

Aus der Inneren Abteilung der
Stiftsklinik Augustinum München
Chefarzt: Prof. Dr. D. Michel

HISTOLOGISCH DIAGNOSTIZIERTE FETTLER

IM KRANKENGUT EINER INTERNISTISCHEN

ABTEILUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
in der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Marieluise Seidel
aus München

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Michel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.1984

HISTOLOGISCH DIAGNOSTIZIERTE FETTLIEBER IM
KRANKENGUT EINER INTERNISTISCHEN ABTEILUNG

I N H A L T:

A. EINLEITUNG

B. BEURTEILUNGSKRITERIEN

- 1) Definition der Fettleber
- 2) Altersklassen
- 3) Symptome
- 4) Untersuchungsbefunde
 - a) Lebervergrößerung
 - b) Leberhautzeichen
- 5) Ätiologie
 - a) Alkoholabusus
 - b) Adipositas
 - c) Diabetes mellitus
bzw. gestörte Glukosetoleranz
- 6) Begleitkrankheiten
 - a) Ulcusanamnese
 - b) Gallenwegserkrankungen
 - c) chronische Pankreatitis
 - d) entzündliche Darmerkrankungen
 - e) Magenresektion
 - f) Medikamentenabusus
 - g) Hepatitisanamnese
- 7) Laborwerte
 - a) Bilirubin
 - b) Bromthaleintest
 - c) ASAT = GOT
 - d) ALAT = GPT
 - e) Alkalische Phosphatase
 - f) Gamma-GT
 - g) Gamma-Globulin
 - h) Cholesterin
 - i) Triglyceride
 - k) Harnsäure

- 8) Patienten
- 9) Histologische Einteilung

C. ERGEBNISSE

- 1) Lebensalter und Geschlecht
- 2) Stadien der Fettleber
 - a) Häufigkeit der Fettleberstadien
 - b) Geschlechtsverteilung der Fettleberstadien
 - c) Altersverteilung der Fettleberstadien
 - d) Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht
- 3) Symptome
- 4) Körperliche Untersuchungsbefunde
 - a) Lebervergrößerung
 - b) Leberhautzeichen
- 5) Ätiologie der Fettleber
 - a) Diabetes mellitus
bzw. gestörte Kohlenhydrattoleranz
 - b) Adipositas
 - c) Alkoholabusus
 - d) Kombination von Risikofaktoren
- 6) Gastrointestinale Begleiterkrankungen
- 7) Laborwerte

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

G. LEBENSLAUF

A) Einleitung

Die Leber als Zentralorgan des Stoffwechsels reagiert auf schädigende Einflüsse relativ gleichförmig mit einer Zunahme ihres Fettgehaltes. Die Fettleber hat in den vergangenen 30 Jahren erhöhte Aufmerksamkeit gefunden.

Die wohlstandsbedingten Faktoren Alkoholabusus, Überernährung und diabetische Stoffwechselstörung haben wohl eine echte Zunahme der Fettleberhäufigkeit bewirkt. Andererseits wird die Fettleber sicherlich infolge verbesserter diagnostischer Möglichkeiten in der Laborchemie, durch die Ausbreitung der Ultraschall-Sonographie und durch die bioptischen Möglichkeiten häufiger festgestellt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit der Geschlechts- und Altersverteilung der Fettleber in einem internistischen Krankengut, den begünstigenden Faktoren, den Symptomen und den Laborbefunden.

B) Beurteilungskriterien

1) Definition der Fettleber

Der normale Fettgehalt der Leber beträgt 2 - 4 % des Feuchtgewichtes (KUNTZ, 1971). Dieser Fettanteil ist im histologischen Präparat nicht sichtbar. Erst bei Überschreiten dieses Wertes erscheinen mikroskopisch zunächst fein-, dann grobtropfige Fetteinlagerungen. Nach KALK sollte man erst bei einer ausgeprägten, diffusen, grobtropfigen Verfettung von einer Fettleber sprechen (KALK, 1965).

2) Altersklassen

Die Patienten wurden in 3 Altersklassen eingeteilt:

- a) 19 - 40 Jahre
- b) 41 - 60 Jahre
- c) 61 - 78 Jahre

3) Symptome

Ein Patient wurde als symptomatisch eingestuft, wenn er über Oberbauchbeschwerden klagte. Andere Symptome, die bei Fettleber beschrieben sind, wie Appetitlosigkeit, Meteorismus und rasche Ermüdbarkeit waren in den Krankenblättern nicht ausreichend sicher erfaßt.

4) Untersuchungsbefunde

a) Lebervergrößerung

Eine Lebervergrößerung wurde festgestellt, wenn die Leber perkutorisch über 12 cm maß und/oder den Rippenbogen inspiratorisch um mehr als 2-3 cm überragte.

b) Leberhautzeichen

Es wurden die Angabe Palmarerythem, Spinnennaevi und Geldscheinhaut gewertet.

5) Ätiologie

Es wurden Alkoholabusus, Adipositas und Diabetes mellitus gewertet.

- a) Der Alkoholverbrauch wurde aus den anamnestischen Angaben des Patienten geschätzt. Als Alkoholabusus

wurde ein täglicher Alkoholkonsum von 60 - 80 g Äthanol oder mehr bewertet. Diese Menge wurde angenommen, wenn mehr als 1 1/2 Liter Bier, mehr als 0,7 Liter Wein oder mehr als 0,2 Liter Spirituosen zugeführt wurden.

- b) Eine Adipositas wurde bei Vorliegen eines Broca-Index von ≥ 20 % über dem Normalgewicht angenommen.
- c) Eine gestörte Glukosetoleranz wurde nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation von 1965 angenommen, wenn
 - der Nüchternblutzucker 100 mg/dl
 - der Blutzuckerwert 2 Std. nach 100 g Glucose oral 140 mg/dl überstieg.

6) Begleitkrankheiten

Potentiell an der Fettleberentstehung oder an histologischen Leberveränderungen beteiligte Erkrankungen wurden aufgeführt und zwar

- a) **Ulcerkrankheit**
- b) Gallenwegserkrankungen
- c) chronische Pankreatitis
- d) entzündliche Darmerkrankungen
- e) Magenresektion
- f) Medikamentenabusus nach den anamnestischen Angaben
- g) Hepatitisanamnese

7) Laborwerte

Es wurden folgende Laborwerte erfaßt (in Klammern der als pathologisch gewertete Bereich):

- a) Serumbilirubin ($> 1 \text{ mg } \%$)
- b) Bronthaleintest ($> 6 \text{ mg } \%$)
vor sowie 3 und 45 Min. nach intravenöser Injektion von 5 mg Bromsulphthalein pro 10 kg Körpergewicht wurden aus dem kontralateralen Arm venöses Blut entnommen und die Retention des Farbstoffes in Prozent bestimmt.
- c) ASAT = GOT (Männer $> 28 \text{ U/l}$, Frauen $> 15 \text{ U/l}$)
- d) ALAT = GPT (Männer $> 22 \text{ U/l}$, Frauen $> 17 \text{ U/l}$)
- e) Alkalische Serumphosphatase ($> 170 \text{ U/l}$)
- f) Gamma-GT (Männer $> 28 \text{ U/l}$, Frauen $> 18 \text{ U/l}$)
- g) Gamma-Globulin ($< 10 \text{ \% } > 20 \text{ \%}$)
- h) Cholesterin ($> 250 \text{ mg } \%$)
- i) Triglyceride ($> 180 \text{ mg } \%$)
- k) Harnsäure (Männer $> 7,0 \text{ mg } \%$, Frauen $> 5,7 \text{ mg } \%$)

8) Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an 305 fortlaufenden Fällen aus dem stationären Krankengut einer internistischen Abteilung, die zwischen Januar 1973 und Mai 1976 stationär behandelt wurden.

Voraussetzung war die histologische Diagnose einer Fettleber oder einer Leberzellverfettung. Die histologische Befundung erfolgte bis Mai 1973 im Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Würzburg (Leiter: Professor Altmann), danach im Pathologisch-Anatomischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing (Leiter: Professor Langer).

9) Histologische Einteilung

Eine Stadieneinteilung wurde nach den Kriterien von KALK vorgenommen (KALK 1965):

Fettleber I: reine Fettleber mit allenfalls geringer Periportalfibrose

Fettleber II: Fettleber mit mesenchymaler Reaktion und Bindegewebsvermehrung

Fettleber III: Zirrhose bei Fettleber

Als "Leberzellverfettung" wurde zusätzlich eine Fetteinlagerung in weniger als 50 % der Leberzellen eingestuft. Literaturangaben über die Bedeutung der "Leberzellverfettung" liegen nicht vor. Der Übergang zwischen "Leberzellverfettung und Fettleber I" ist fließend.

C) Ergebnisse

1) Lebensalter und Geschlecht

Es wurden 305 Patienten in die Studie aufgenommen, davon $\frac{2}{3}$ (205) Männer und $\frac{1}{3}$ (100) Frauen. Das Lebensalter variierte zwischen 19 und 78 Jahren, wobei etwa die Hälfte der Patienten sich in der mittleren Altersgruppe (41 - 60 Jahre) befanden (Tab.1, Abb.1). Geschlechtsunterschiede fanden sich insofern, als die Häufigkeit der Fettlebern bei den Frauen deutlich zur höheren Altersgruppe hin verschoben war (Tab.2, Abb.2), während in der jüngeren Altersgruppe die Männer überwogen und in der mittleren Altersgruppe das Vorkommen ähnlich häufig war.

Tab. 1

Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersgruppe	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
19 - 40 Jahre	74	(24)	20	(7)	94	(31)
41 - 60 Jahre	103	(34)	43	(14)	146	(48)
61 - 78 Jahre	28	(9)	37	(12)	65	(21)
Gesamt	205	(67)	100	(33)	305	(100)

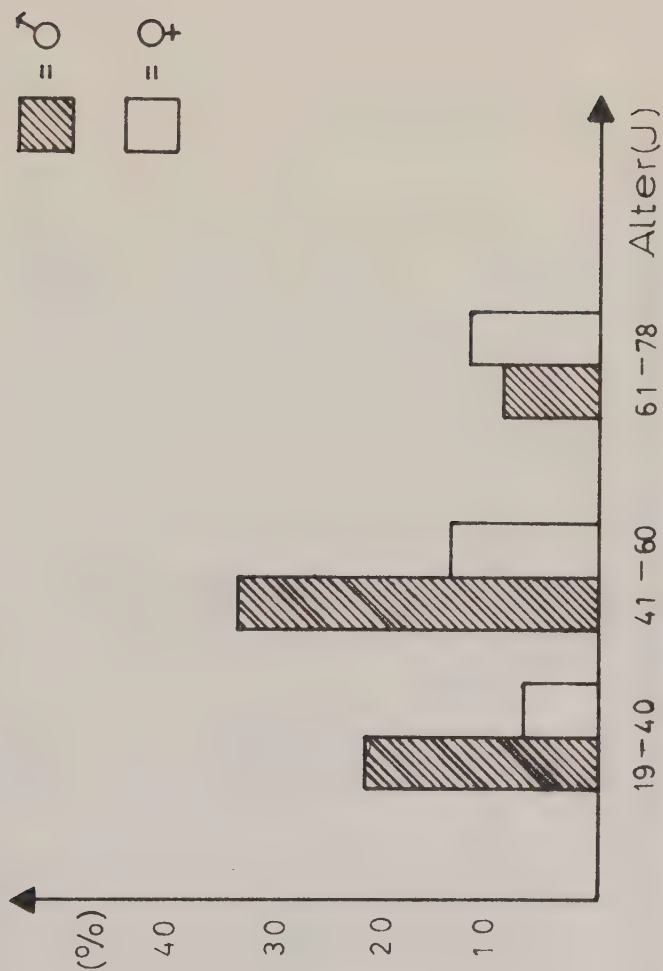


Abb. 1: ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER FETTLIEBER.

Tab. 2

Alters- und Geschlechtsverteilung (bezogen auf die Geschlechtszugehörigkeit)

Altersgruppe	Männer n (%)	Frauen n (%)
19 - 40 Jahre	74 (36)	20 (20)
41 - 60 Jahre	103 (50)	43 (43)
61 - 78 Jahre	28 (14)	37 (37)
Gesamt	205 (100)	100 (100)

! ∞ !

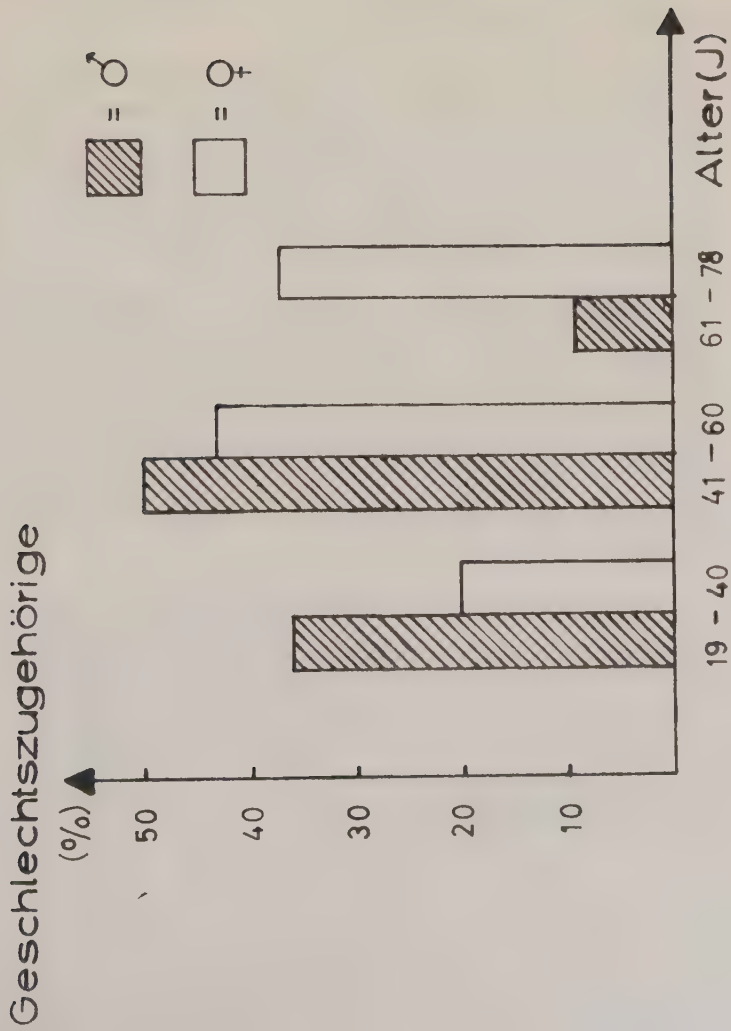


Abb. 2: ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER FETTLERER, BEZOGEN AUF GESCHLECHTSZUGEHÖRIGE.

2) Stadien der Fettleber

Die Stadieneinteilung nach KALK (KALK 1965) wurde um die häufig vorkommende Leberverfettung erweitert, die weniger als 50 % der Leberzellen eines Gesichtsfeldes umfaßt. Hierbei handelt es sich um einen quantitativen, aber nicht um einen qualitativen Unterschied. Stadium I der Fettleber und Leberzellverfettung (LZV) wurden deshalb auch häufig zusammengefaßt.

- a) Die Leberzellverfettung war am häufigsten festzustellen (118 Patienten, 39 %), gefolgt von Fettleber I (92 Patienten, 30 %) und Fettleber II (88 Patienten, 29 %). Die Fettzirrhose der Leber (Fettleber III) war im vorliegenden Krankengut eher selten mit 7 Patienten, entsprechend 2,3 % (Tab.3, Abb.3).
- b) Bei Aufschlüsselung der Stadien nach dem Geschlecht befanden sich jeweils ähnlich hohe Prozentsätze von Männern und Frauen im Stadium der Leberzellverfettung, im Stadium I und im Stadium II. Lediglich die Leberzellverfettung war bei den Männern etwas häufiger. Die Fettzirrhose war bei beiden Geschlechtern gleich selten mit 2,4 % (Männer) bzw. 2 % (Frauen) anzutreffen (Tab.4, Abb.4).
- c) Die Altersverteilung der Fettleberstadien ließ tendenziell eine geringe Zunahme des Schweregrades mit dem Alter erkennen (Tab.5, Abb.5). Dies gilt insbesondere für Fettleber III und II. Fettzirrhosen wurden überwiegend im mittleren und höheren Lebensalter gefunden (n = 6), in den jüngeren Altersgruppen war nur 1 Patient betroffen.

Tab. 3

Stadien der Fettleber

Stadien	Männer n (%)	Frauen n (%)	Gesamt n (%)
Leberzellverfettung	88 (29)	30 (10)	118 (39)
Fettleber I	59 (19)	33 (11)	92 (30)
Fettleber II	53 (17)	35 (11)	88 (29)
Fettleber III	5 (1.6)	2 (0.7)	7 (2.3)

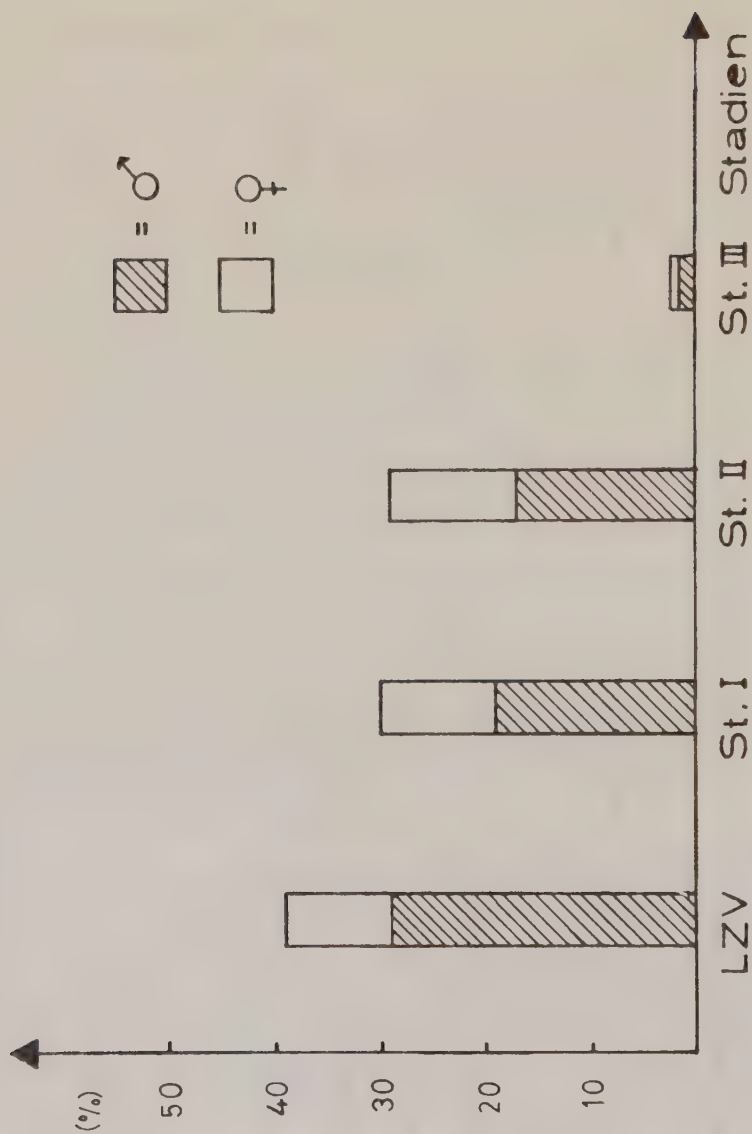


Abb. 3: STADIENVERTEILUNG DER FETTLIEBER

Tab. 4

Stadien der Fettleber, bezogen auf die Geschlechtszugehörigen

Stadien	Männer n (%)	Frauen n (%)
Leberzellverfettung	88 (43)	30 (30)
Fettleber I	59 (29)	33 (33)
Fettleber II	53 (26)	35 (35)
Fettleber III	5 (2.4)	2 (2)
	205 (100)	100 (100)

Geschlechtszugehörige

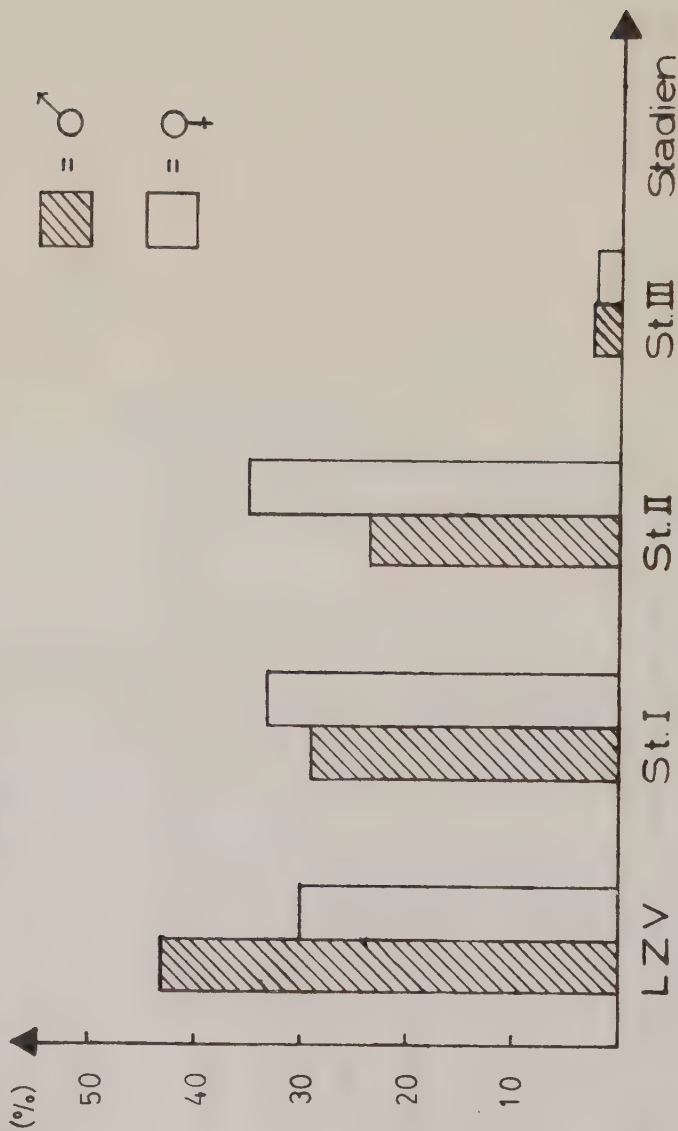


Abb. 4: STADIENVERTEILUNG DER FETTLER, BEZOGEN AUF GESCHLECHTSZUGEHÖRIGE

Tab. 5

Altersverteilung der Fettleberstadien

Altersgruppe	19 - 40 Jahre n (%)	41 - 60 Jahre n (%)	61 - 78 Jahre n (%)
<u>Fettleberstadien</u>			
Leberzellverfettung	34 (36)	57 (39)	27 (42)
Fettleber I	32 (34)	47 (32)	13 (20)
Fettleber II	27 (29)	38 (26)	23 (35)
Fettleber III	1 (1)	4 (3)	2 (3)
Gesamt	94 (100)	146 (100)	65 (100)

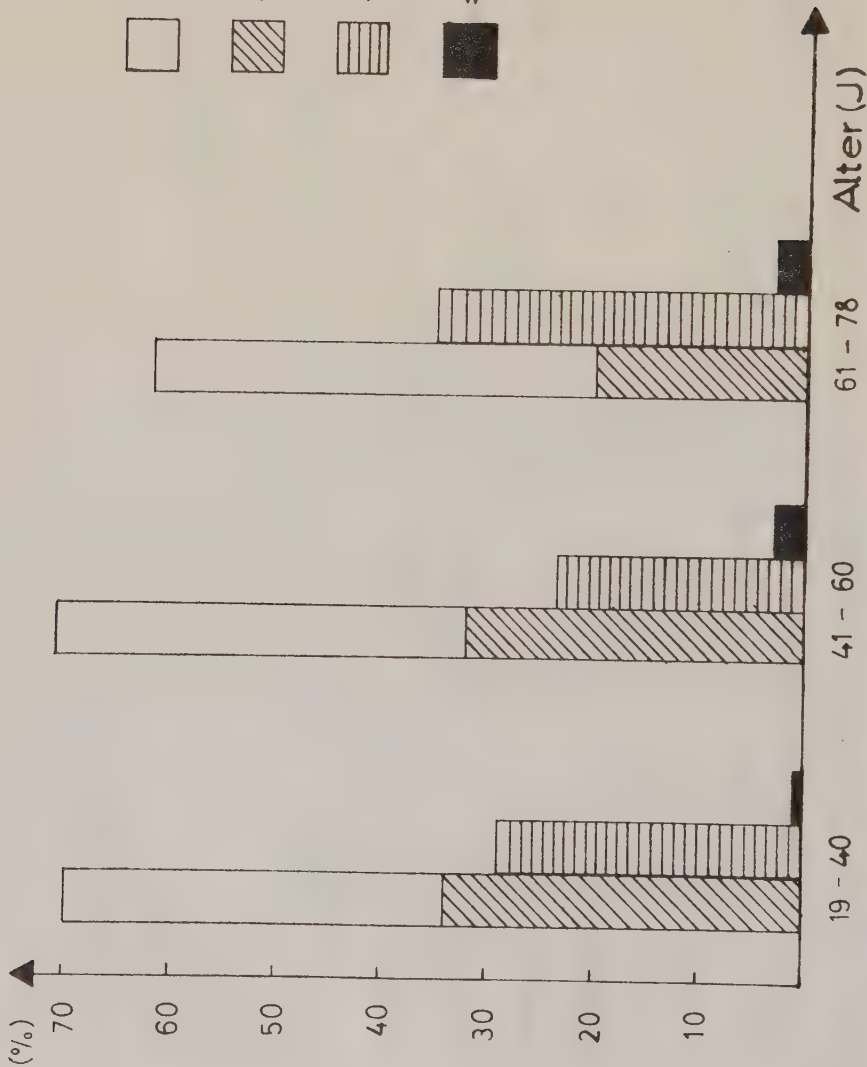


Abb. 5: ALTERSVERTEILUNG DER FETTLIEBERSTADIEN

Eine Fettleberhepatitis wurde in der jüngeren Altersgruppe dagegen nicht seltener, sondern eher etwas häufiger als in der mittleren Altersgruppe angetroffen und war in der älteren Gruppe am häufigsten.

Leberzellverfettung und Fettleber I variieren in der jungen und mittleren Altersgruppe nur zwischen 32 und 39 %, während in der älteren Gruppe die Fettleber I sowohl zu Gunsten der Leberzellverfettung als auch der Stadien II und III seltener wird. In Abb. 5 werden Leberzellverfettung und Fettleber I graphisch zusammengefaßt.

- d) Bei Aufschlüsselung der Fettleberstadien nach Alter und Geschlecht (Geschlechtszugehörige einer Altersgruppe = 100 %) ist bei den Männern (Tab. 6, Abb. 6 und 7) eine Zunahme der Häufigkeit der Leberzellverfettung mit dem Alter von 38 % (junge) auf 44 % (mittlere) und 54 % (ältere Altersgruppe) festzustellen. Demgegenüber sinkt die Häufigkeit der Fettleber I von 34 % über 29 % auf 14 %. Beide Stadien zusammen bleiben somit in ihrer Häufigkeit (73 - 68 %) konstant. Auch die Fettleber II zeigt bei Männern keine deutliche Altersabhängigkeit (27 %, 23 %, 32 %), während die Fettzirrhose im mittleren Alter (3,8 %) am häufigsten ist und im hohen Alter (wohl zufallsbedingt bei zu kleiner Stichprobe) nicht vorkommt. Bei den Frauen ist wie bei den Männern weder in der Gruppe Leberzellverfettung und Fettleber I noch in der Gruppe Fettleber II eine gerichtete Häufigkeitsänderung mit dem Lebensalter festzustellen (Tab. 7, Abb. 6 und 7).

Auffällig ist, daß beide beobachteten Leberzirrhosen in die höhere Altersgruppe fallen. Dies bedingt auch

Tab. 6

Altersverteilung der Fettleberstadien bei Männern

Altersgruppe	19 - 40 Jahre n (%)	41 - 60 Jahre n (%)	61 - 78 Jahre n (%)
<u>Fettleberstadien</u>			
Leberzellverfettung	28 (38)	45 (44)	15 (54)
Fettleber I	25 (34)	30 (29)	4 (14)
Fettleber II	20 (27)	24 (23)	9 (32)
Fettleber III	1 (1.4)	4 (3.8)	0 (0)
Gesamt	74 (100)	103 (100)	28 (100)

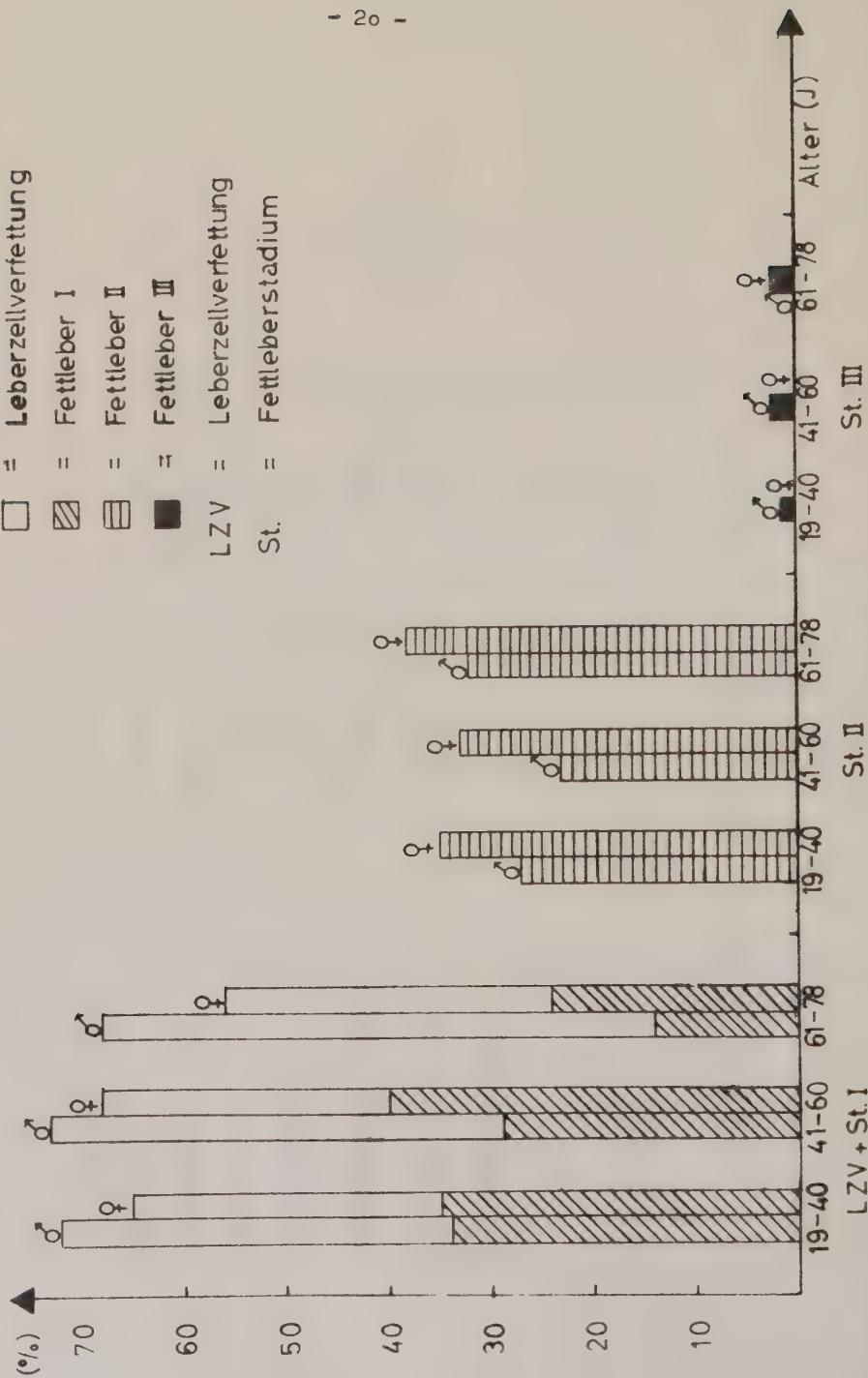
Tab. 7

Altersverteilung der Fettleberstadien bei Frauen

Altersgruppe	19 - 40 Jahre n (%)	41 - 60 Jahre n (%)	61 - 78 Jahre n (%)
<u>Fettleberstadien</u>			
Leberzellverfettung	6 (30)	12 (28)	12 (32)
Fettleber I	7 (35)	17 (40)	9 (24)
	65		56
Fettleber II	7 (35)	14 (33)	14 (38)
Fettleber III	0 (0)	0 (0)	2 (5)
Gesamt	20 (100)	43 (100)	37 (100)

Alters - u. Stadienverteilung

□ = Leberzellverfettung
 ▨ = Fettleber I
 ▩ = Fettleber II
 ■ = Fettleber III
 LZV = Leberzellverfettung
 St. = Fettleberstadium



den einzigen wesentlichen Geschlechtsunterschied:
bei den Männern kommen die beobachteten Fettzirrhosen
im mittleren (und jüngeren) Lebensalter vor, bei den
Frauen in der höheren Altersgruppe.

3) Symptome

Abdominelle Beschwerden waren bei lediglich 115 Patienten im Krankenblatt vermerkt, entsprechend 38 % des gesamten Krankengutes. Wegen der Unsicherheit dieser Zahlenangabe wurde auf eine weitere Zuordnung verzichtet.

4) Körperliche Untersuchungsbefunde

a) Lebervergrößerung

Eine tastbar vergrößerte Leber wurde in 2/3 der Fälle festgestellt (203 Patienten, 67 %).

b) Leberhautzeichen

Palmarerythem, Spinnennaevi oder Geldscheinhaut wurden in 54 Fällen (18 %) nachgewiesen.

5) Ätiologie der Fettleber

Von den bekannten Risiko- oder ätiologischen Faktoren einer Fettleberentstehung wurden insbesondere der Diabetes mellitus bzw. die gestörte Kohlenhydrattoleranz, die Adipositas und der Alkoholabusus untersucht.

a) Gestörte Kohlenhydrattoleranz

70 Patienten (23 %) wiesen einen erhöhten Nüchternblutzucker bzw. einen pathologischen Glucosetoleranztest auf. Zwischen Männern (20 %) und Frauen (28 %) bestand ein geringer Unterschied.

Mit Zunahme des Schweregrades der Fettleber ist auch häufiger eine eingeschränkte Glucosetoleranz festzustellen (Tab.8, Abb.8).

b) Adipositas

132 Patienten (43 %) wiesen ein Übergewicht über 20 % nach Broca auf, wobei über die Hälfte (55 %) der Frauen und 38 % der Männer betroffen waren.

Bei Aufschlüsselung nach den Fettleberstadien (Tab.8, Abb.8) war die Adipositas häufiger im Stadium I als bei Leberzellverfettung, um im Stadium II wieder abzunehmen. Im Stadium III war eine größere Häufigkeit (bei allerdings sehr kleiner Stichprobe) zu beobachten.

c) Alkoholabusus

Ein Alkoholkonsum über 60 - 80 g/die wurde von 187 Patienten (61 %) zugegeben. Die Angabe war bei Männern (76 %) mehr als doppelt so häufig wie bei Frauen (32 %).

Eine wesentliche Häufigkeitsänderung des Alkoholverbrauchs mit dem Fettleberstadium war nicht festzustellen (Tab.8, Abb.8).

d) Kombination von Risikofaktoren

Eine Kombination mehrerer der genannten Risikofaktoren war nicht selten.

Am häufigsten waren Alkoholabusus und Adipositas kombiniert (81 Patienten, 27 %), es folgen Adipositas und gestörte Glucosetoleranz (37 Patienten, 12 %) und Alkoholabusus mit gestörter Glucosetoleranz (36 Patienten, 12 %).

Eine Kombination zweier Risikofaktoren findet sich somit bei ca. 50 % der Patienten. Alle 3 genannten Risikofaktoren sind bei 6 % der Patienten nachweisbar.

Tab. 8

Ätiologische Faktoren und Fettleberstadien

Faktor	gestörte KH- Toleranz n (%)	Adipositas n (%)	Alkohol- abusus n (%)
<u>Fettleberstadien</u>			
Leberzellverfettung	19 (16)	40 (34)	70 (59)
Fettleber I	21 (23)	54 (59)	58 (63)
Fettleber II	27 (31)	34 (39)	54 (61)
Fettleber III	3 (43)	4 (57)	5 (71)

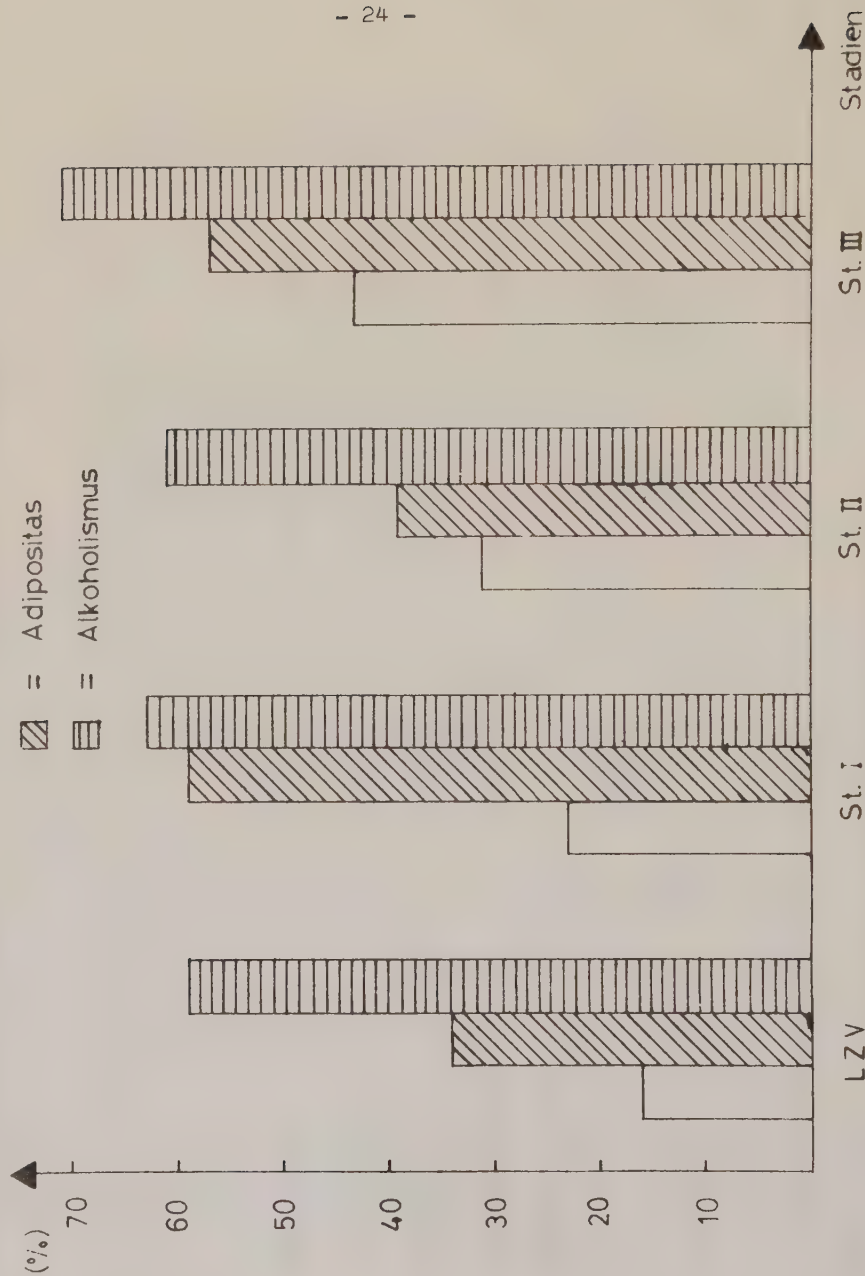


Abb. 8: ÄTIOLOGISCHE FAKTOREN UND FETTLIEBERSTADIEN

6) Folgende gastrointestinale Begleitkrankheiten waren aus den Krankengeschichten zu entnehmen:

a) Ulcus ventriculi oder/und duodeni	68 Pat. = 22 %
b) Gallenwegserkrankungen	38 Pat. = 12 %
c) Pankreaserkrankungen	13 Pat. = 4 %
d) Darmkrankheiten	11 Pat. = 3,6 %
e) Medikamentenabusus	12 Pat. = 3,9 %
f) Magenresektion	16 Pat. = 5,2 %
g) Hepatitisanamnese	38 Pat. = 12 %

Eine Beziehung der Hepatitisanamnese zu den Fettleberstadien ließ sich nicht herstellen (Tab.9).

7) Laborwerte

Von den untersuchten Laborparametern waren folgende pathologisch (Leberwerte geordnet nach fallender Häufigkeit):

a) GPT	61 %
b) Bromthaleintest	54 %
c) GOT	51 %
d) Gamma-GT	26 %
e) Bilirubin	26 %
f) Gammaglobulin	22 %
g) Alkalische Phosphatase	13 %
h) Harnsäure	23 %
i) Triglyceride	21 %
k) Cholesterin	19 %

Keiner der Laborparameter kann bei 39 - 87 % "falsch negativen" Resultaten als ausreichend sensitiv angesehen werden. Günstiger ist die Situation im Fettleberstadium II und III, wo die GPT immerhin eine Sensitivität von 78 bzw. 86 % erreicht (Tab.10, Abb.9).

Tab. 9

Hepatitisanamnese und Fettleberstadium

Stadium	n	(%)
Leberzellverfettung	10 / 118	8.5
Fettleber I	12 / 92	13
Fettleber II	15 / 88	17
Fettleber III	1 / 7	14

Tab. 10

Laborwerte und Fettleberstadien

path. Laborparameter	GPT (%)	Brom- thalein (%)	GOT (%)	Gamma- GT (%)	Bili- rubin (%)	Gamma- Globulin (%)	AP (%)
<u>Fettleberstadien</u>							
Leberzellverfettung	45	53	35	23	25	20	13
Fettleber I	64	57	54	27	20	14	9
Fettleber II	78	50	68	28	33	28	17
Fettleber III	86	57	86	14	43	71	29
Gesamt	61	54	51	26	26	22	13

• - • = Bromthaleintest
 □ - □ = Bilirubin
 Δ - Δ = γ - Globulin
 * - * = alkalische Phosphatase
 LZV = Leberzellverfettung
 St. = Fettleberstadium

Laborwerte u.
 Fettleberstadien

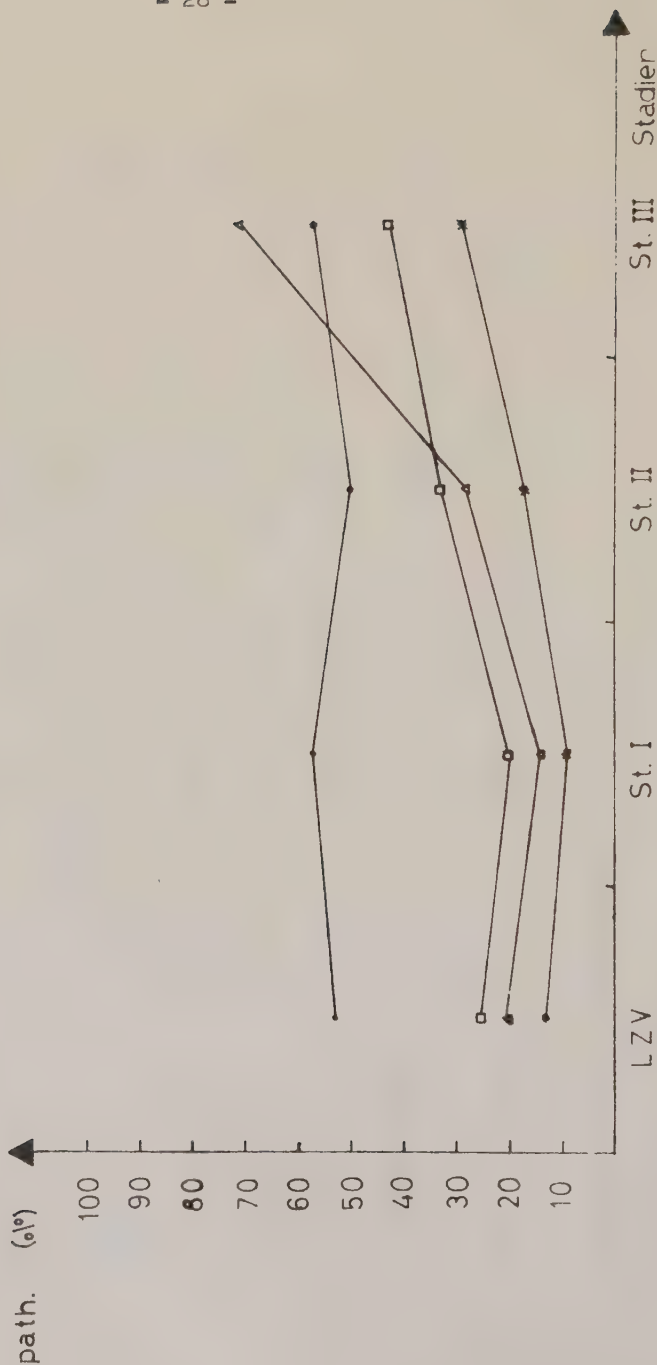


Abb. 9: LABORWERTE UND FETTLIEBERSTADIEN I

Laborwerte u.
Fettleberstadien

o-o = GPT
x-x = GOT
+--+ = γ -GT

LZV = Leberzellverfettung

St. = Fettleberstadium

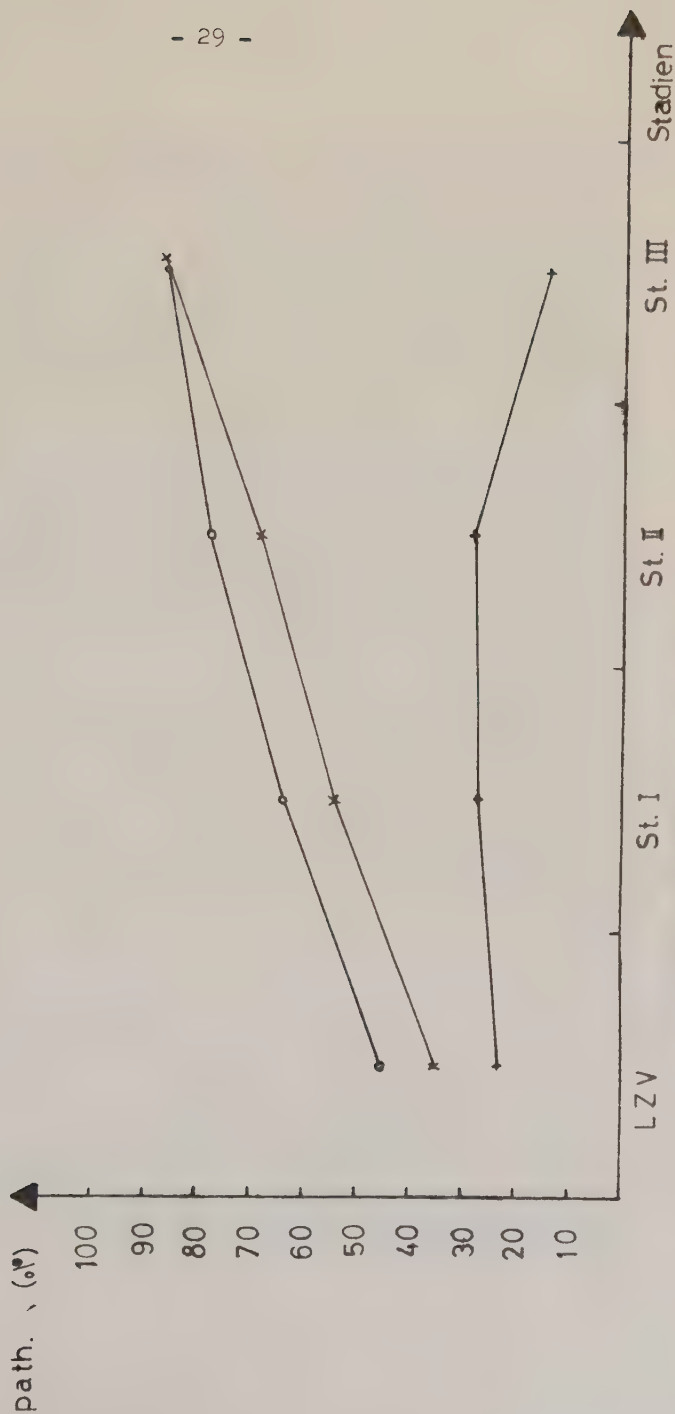


Abb. 10: LABORWERTE UND FETTLBERSTADIEN II

Pathologische Befunde werden sowohl bei GPT als auch bei GOT mit zunehmendem Fettleberstadium häufiger, wobei die GOT bei Leberzellverfettung, Stadium I und II jeweils 10 % weniger pathologische Befunde erbringt.

Keine Zunahme mit dem Schweregrad findet sich beim Bromthaleintest, der in allen Schweregraden 50 - 57 % pathologische Befunde erbringt und somit die zweite Stelle bezüglich der Sensitivität einnimmt (Abb.10).

Auch bei den cholestaseanzeigenden Parametern Bilirubin und alkalische Phosphatase ist ein Anstieg der pathologischen Befunde mit dem Schweregrad festzustellen, während die ebenfalls cholestaseanzeigende Gammaglutamyltransferase keinen derartigen Zusammenhang erkennen läßt und sogar nur bei 2 von 7 Fettzirrhosen pathologisch ausfiel (Abb.9, Abb.10).

Bemerkenswert ist, daß nur bei 55 von 187 Patienten (29 %) mit der anamnestischen Angabe eines Alkoholabusus über 60 - 80 g/die eine pathologisch erhöhte Gamma-GT gefunden wurde.

Die in den niederen Fettleberstadien wenig sensitiven Gammaglobuline erreichen bei der Fettzirrhose mit 71 % (5 von 7 Patienten) eine befriedigende Sensitivität (Abb.10).

D) Diskussion

1) Alters- und Geschlechtsverteilung

Fast die Hälfte der Erkrankten gehören zu der Altersgruppe der 41 - 60jährigen. Im jüngeren Erwachsenenalter und besonders im Senium scheint die Fettleber weniger häufig diagnostiziert zu werden.

Ein Vergleich der eigenen Daten mit einer weiteren deutschen klinischen Untersuchung (RÖSCH 1971) aus Württemberg zwischen 1965 und 1968 ergibt eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich der Altersverteilung. Eine Veröffentlichung über Leberbiopsiebefunde von 1970 - 1974 eines pathologischen Universitätsinstitutes (Greifswald, DDR) zeigt eine ähnliche Altersverteilung, allerdings mit leichtem Überwiegen der jüngeren Altersgruppe (LORENZ 1978, Tab.11).

Das eigene Krankengut besteht zu 2/3 aus Männern und zu 1/3 aus Frauen. Auch die Vergleichsstudien (RÖSCH 1971, LORENZ 1978, Tab.11) weisen ein teils noch deutlicheres Überwiegen der Männer auf. Dies dürfte mit dem bei Männern häufigeren Alkoholabusus zu erklären sein. In der eigenen Untersuchung fällt die geringe Anzahl 19 - 40jähriger Frauen auf. Die Beobachtung wird von den Vergleichsstudien gestützt, die beide für Frauen einen späteren Erkrankungsgipfel (6. Dezennium, LORENZ 1978) finden als für Männer (4. Dezennium, LORENZ 1978). Eine Erklärungsmöglichkeit bietet die bei Frauen in der Menopause zunehmende Häufigkeit der Adipositas als Fettleberursache.

2) Fettleberstadien

Als Beurteilungskriterium wurde die weithin akzeptierte Stadieneinteilung der Fettleber von KALK (KALK 1965) zugrunde gelegt. Die Auffassung von KALK, daß sich aus einer reinen Fettleber (Stadium I, Steatose) über entzündliche Veränderungen (Stadium II, Fettleberhepatitis) eine Zirrhose (Stadium III, Fettzirrhose) entwickeln kann, hat sich nach tierexperimentellen Befunden, statistischen und klinischen Er-

Tab. 11

Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung verschiedener auf Biopsien gestützter
Fettleberstudien

Autoren	Patienten- zahl	bis 40 Jahre	41 - 60 Jahre	über 60 Jahre	Männer	Frauen
RÖSCH, 1971	140	40 %	49 %	11 %	87 %	13 %
LORENZ, 1978	580	46 %	40 %	14 %	70 %	30 %
EIGENE DATEN, 1984	305	31 %	48 %	21 %	67 %	33 %

hebungen sowie Serienbiopsien durchsetzen können (KNICK, 1965, THALER, 1966).

Umstritten ist weiterhin, ob die Fetteinlagerung selbst eine Zirrhose hervorrufen kann, oder ob die gleiche Noxe, z.B. Alkohol, die für die Verfettung verantwortlich ist, durch weitere Einwirkung auch die Zirrhose hervorruft. Viele namhafte Hepatologen vertreten die letztere Möglichkeit (THALER, 1984). Neue Befunde (ADLER, 1979) ergeben Hinweise auf eine direkte zirrhogene Wirkung der Fetteinlagerung bei extrem Adipösen. Die prognostische Wertigkeit der Fettleber - harmloses Symptom oder ernstzunehmender Vorbote einer Leberzirrhose - kann danach nicht generell als gesichert gelten.

- a) Im eigenen Untersuchungsgut überwogen bei weitem die Leberzellverfettungen und die Fettleber I, gefolgt von Stadium II, während die Fettzirrhosen einen sehr geringen Anteil ausmachen.

Eine sehr ähnliche Verteilung findet sich in einer klinischen Untersuchung aus Halle an 272 Fettlebern (MÖRL, 1973), wenn man die Fälle mit zonaler Verfettung nicht berücksichtigt.

Ein wesentlich höherer Anteil an Zirrhosen (39 %) wurde in einer schottischen Studie bei 510 Alkoholikern gefunden (HISLOP, 1982).

Für die unterschiedliche Verteilung der histologischen Stadien gegenüber den vorgenannten Untersuchungen dürfte der hohe Alkoholkonsum von im Mittel 190 g/die verantwortlich sein.

- b) Bezüglich der Geschlechtsverteilung der Fettleberstadien konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden, wenn man von der etwas häufigeren Leberzellverfettung bei Männern und dem etwas häufigeren Stadium II bei den Frauen absieht. Vergleichbare Voruntersuchungen liegen nicht vor.
- c) Die Altersverteilung der Fettleberstadien zeigt eine Zunahme des Schweregrades mit dem Lebensalter. Dies konnte auch bei Alkoholikern festgestellt werden (HISLOP, 1982) und ist zu erwarten, da die Entwicklung einer Zirrhose im Durchschnitt 12 - 13 Jahre benötigt (THALER, 1984).

- 3) Wesentliche, das Allgemeinbefinden beeinträchtigende Symptome beim Vorliegen einer Fettleber sind eigentlich nur dann zu erwarten, wenn eine Entzündung oder die biochemischen und mechanischen Veränderungen der Leberzirrhose hinzutreten. Die Hepatomegalie selbst wird für Druck- und Völlegefühl im rechten Oberbauch, vor allem nach großen Mahlzeiten und beim Vornüberbeugen, verantwortlich gemacht (KUNTZ, 1971, THALER, 1984).

Die im vorliegenden Krankengut in 38 % angegebenen Oberbauchbeschwerden sind nicht eindeutig auf die Fettleber zu beziehen, da gleichzeitig andere abdominelle Erkrankungen vorlagen. Ulcus ventriculi und duodeni, Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen waren zusammen im gleichen Prozentsatz von 38 % wie die Oberbauchbeschwerden anzutreffen.

Auch die übrigen Symptome, die mit der Fettleber in Verbindung gebracht werden (Flatulenz, Übelkeit, Inappetenz, Stuhlunregelmäßigkeit, Leistungsschwäche) sind uncharakteristisch (KUNTZ, 1971, PHILIPPEN, 1975).

- a) Auch die körperlichen Untersuchungsbefunde bei der Fettleber sind uncharakteristisch. Im vorliegenden Untersuchungsgut wurde in 2/3 der Fälle eine vergrößerte Leber festgestellt. Dieser Untersuchungsbefund ist auch bei anderen Autoren am häufigsten. Er sollte eigentlich immer erhoben werden können. Wegen häufig dicker Bauchdecken sowie Größen-, Form- und Lageanomalien der Leber (z.B. nach dorsal gekippter Leber (THALER, 1984), wird die Lebervergrößerung nur in einem geringeren Prozentsatz festgestellt (z.B. NILIUS, 1971: 44 %, RÖSCH, 1971: 83 %, ADLER, 1979 bei Adipösen 55 %).

Dabei scheinen weder der abgerundete Rand, noch die teigig-weiche Konsistenz, die eher am Sektionstisch festzustellen ist, obligat zu sein (THALER, 1984).

- b) Der Anteil der Patienten mit Leberhautzeichen hängt sicherlich zum Großteil vom Anteil an Fettleberhepatitiden und Zirrhosen ab. In vergleichbaren Untersuchungen liegt er zwischen 5 % (NILIUS, 1971) und 9,3 % (RÖSCH, 1971), die eigene Untersuchung weist mit 18 % einen etwas höheren Wert auf. Leberhautzeichen treten aber nicht nur im Stadium II und III auf, sondern werden insbesondere bei Alkoholikern schon im Stadium I gefunden (eigene Beobachtungen, HISLOP, 1983).

5) Ätiologie

An ätiologischen Faktoren werden neben Alkoholabusus, Adipositas und Diabetes mellitus Fehl- und Mangelernährung (Kwashiorkor), jejunoilealer Bypass als Behandlung der Adipositas, Schwangerschaft, Reye-Syndrom, Medikamente und Toxine genannt (Alpers, 1982).

Kwashiorkor, die häufigste Ursache einer Fettleber in Entwicklungsländern, ist heute in Mitteleuropa praktisch unbekannt. Jejunoileal Bypassoperierte, Schwangere und Patienten mit Reye-Syndrom kamen im vorliegenden Krankengut ebenfalls nicht vor. Ein Medikamentenabusus - überwiegend Schlaf- und Schmerzmittel - wurde von 12 Patienten (3,9 %) angegeben, ohne daß eine ätiologische Zuordnung zur Fettleber möglich wäre. Eine Exposition gegenüber hepatotoxischen Substanzen (abgesehen von Äthanol, s.u.) wurde nicht bekannt.

Die ätiologisch nicht klärbaren Fälle haben in den letzten 20 Jahren deutlich von etwa 12 % auf 2 - 3 % abgenommen, so daß die "idiopathische Fettleber" kein bedeutendes Problem darstellt (THALER, 1984).

a) Gestörte Kohlenhydrattoleranz

Eine gestörte Glucosetoleranz fand sich in 23 % des untersuchten Kollektivs. Dies stimmt gut mit einem durchschnittlichen Vorkommen von 28 % bei deutschen Patienten mit Fettleber überein (Tab.12), und zwar ohne Differenzierung in klinisch manifesten Diabetes mellitus und gestörte Glucosetoleranz. Hier bestehen definitorische Schwierigkeiten, weil Lebererkrankungen an sich schon zu einer gestörten Glucosetoleranz führen können.

Tab. 12

Ätiologie der Fettleber

Autoren		Diabetes mellitus (%)	Alkoholabusus (%)
DITTRICH u. SEIFERT	1964	11.4	49
KALK	1965	46	16
GROS u. MÜHLER	1965	25	33
KNICK et al.	1965	45	18
THALER	1966	37	52
WILDHIRT	1967	39.6	12.5
PHILIPPEN u. MUCHA	1969	22	13
NILIUS u. OTTO	1971	29	16.2
RÖSCH u. WEISE	1971	17.8	42.9
LORENZ	1978	14	35
EIGENE DATEN	1984	23	61
Im Mittel		28 ± 12	32 ± 18

Die Rolle des Diabetes mellitus bei der Fettleberentstehung wird weiter in Frage gestellt durch die Beobachtung, daß juvenile Diabetiker nur selten (4,5 %) eine Fettleber aufweisen (TAKAC, 1965), während sie bei den übergewichtigen Typ II - Diabetikern in durchschnittlich 50 % auftritt (KALK, 1960).

Die Auffassung, die Fettleber bei Diabetikern sei überwiegend eine Mastfettleber, wird deshalb heute von der Mehrheit der Hepatologen vertreten (THALER, 1984).

Die eigene Beobachtung einer mit dem Fettleberstadium zunehmend eingeschränkten Glucosetoleranz müßte demnach auf eine hepatogene Ursache zurückgeführt werden, da die Adipositas nicht systematisch mit dem Fettleberstadium zunimmt.

b) Adipositas

Im vorliegenden Material waren 43 % der Patienten adipös. Der Anteil Adipöser in Literaturangaben liegt mit 50 % in einer ähnlichen Größenordnung (CREUTZFELDT, 1970; KERN, 1973).

Die größere Häufigkeit der Adipositas bei Frauen dürfte mit dem Überwiegen älterer, postmenopausaler Frauen zusammenhängen, da die Adipositas in der Postmenopause zunimmt (s. D 1).

Der geringere Anteil Adipöser im Stadium II (Fettleberhepatitis) kann mit der entzündungsbedingten und alkoholbedingten Inappetenz gut erklärt werden.

Alkohol stellt die überwiegende Entzündungsursache dar (THALER, 1984). Im Stadium III war die Stichprobe mit 7 Patienten für eine sichere Aussage zu klein.

c) Alkoholabusus

Die Häufigkeit der Alkoholiker im vorliegenden Krankengut liegt im oberen Bereich der Literaturangaben (Tab.12).

Dies mag zum Teil an einer Einbeziehung der Patienten mit einem angegebenen Alkoholkonsum von 60 oder mehr Gramm Alkohol pro die liegen. Diese Menge (61-80 g) führt bei Männern bereits zu einer Verdoppelung der Zirrhosehäufigkeit (THALER, 1984) und sollte deshalb in eine derartige Untersuchung einbezogen werden.

Das Überwiegen der Männer bei den Alkoholikern ist nur teilweise mit der größeren Tendenz der Frauen zur Verheimlichung des Alkoholkonsums zu erklären. In der Hauptsache liegt wohl ein tatsächlicher Unterschied in den Trinkgewohnheiten zugrunde (HISLOP, 1983: Geschlechtsverhältnis 2,9 : 1). Bei der eigenen Untersuchung wurden bis zu 40 Flaschen (20 l) Bier plus 6 Schnäpse täglich über 25 Jahre zugegeben. Der betreffende 65-jährige adipöse Patient mit einem Körpergewicht von 103 kg wies lediglich eine leichte Leberverfettung auf (20 % der Leberzellen waren betroffen).

7) Laborwerte

Die Prozentsätze pathologischer Laborwerte liegen insgesamt im mäßig gestreuten Bereich der Literaturangaben (Tab.13). Die beste Übereinstimmung besteht mit NILIUS und OTTO (1971).

Überwiegend wird im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung der Bromthaleintest als der sensitivste Laborparameter eingeschätzt. Die Frage, ob der Prozentsatz pathologischer Bromthaleinbelastungen mit dem Fettleberstadium zunimmt, wird nicht einheitlich beantwortet (FUCHS, 1971). Die eigenen Untersuchungen sprechen gegen eine solche Zunahme.

Aus dem Rahmen fällt der selten pathologische Ausfall der Gamma-GT, die bei einem Anteil von 61 % Alkoholikern deutlich häufiger pathologische Resultate ergeben müßte. Aus den vorliegenden Daten ist diese Diskrepanz nicht zu erklären.

Pathologische Laborparameter bei Fettleber (verschiedene Autoren)

Autoren	GPT (% path.)	Brom- thalein (% path.)	GOT (% path.)	Gamma- GT (% path.)	Bili- rubin (% path.)	Gamma- Globuline (% path.)	Alkalische Phosphatase (% path.)
NILIUS u. OTTO 1971	42	53	52	-	33	-	16
RÖSCH u. WEISE 1971	54.4	78.5	60.7	-	40	46	11.4
PHILIPPEN u. MUCHA 1975							
Stadium I	37	57	37	-	-	-	-
Stadium II u. III	47	80	63	-	-	-	-
GALAMBOS et al. 1978 (Adipöse)	-	-	0 !	-	49	-	6
ADLER u. SCHAFFNER 1979 (Adipöse)	62	-	45	-	-	13	59
EIGENE DATEN 1984	61	54	51	26	26	22	13

E) Zusammenfassung:

Als wesentliche Ergebnisse lassen sich herausstellen:

- 1) Im vorliegenden Krankengut sind Frauen in höherem Lebensalter von der Fettleber betroffen als Männer.
- 2) Das Fettleberstadium nimmt mit dem Lebensalter zu.
- 3) Die Beschwerden sind uncharakteristisch und nicht sicher der Fettleber zuzuordnen.
- 4) Die Lebervergrößerung ist der führende körperliche Untersuchungsbefund. Leberhautzeichen kommen auch bei reiner Fettleber vor.
- 5) Alkoholismus steht bei den Männern, Adipositas bei den Frauen an erster Stelle bei den ätiologischen Faktoren.
- 6) Kombinationen von ätiologischen Faktoren sind häufig.
- 7) Etwa $\frac{1}{3}$ der Fettleberkranken haben normale Laborwerte. Am sensitivsten sind Transaminasen und Bromthaleintest.

F) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADLER, M., SCHAFFNER, F.: Fatty Liver Hepatitis and Cirrhosis in Obese Patients.
Am.J.Med. 67, 811-816, 1979
- 2) ALPERS, D.H., SABESIN, S.: Fatty Liver: Biochemical and Clinical Aspects.
In: SCHIFF, L., SCHIFF, E.R. (Herausgeber): Diseases of the Liver.
Philadelphia S. 813-845
- 3) CREUTZFELDT, W. et al.: Liver diseases and diabetes mellitus.
Progr.Liver Dis. 3, 371-407, 1970
- 4) DITTRICH, H., SEIFERT, E.: Klinische und diagnostische Probleme der Fettleber.
Z.Gastroenterol. 2, 123-132, 1964
- 5) FUCHS, T., IMMICH, H., NEDDEN, R.: Quantitative Beziehungen zwischen sero-chemischen Befunden, Verfettungsgrad der Leber, Alkoholkonsum und Körpergewicht in einem diabetischen und nichtdiabetischen Kollektiv mit Leberverfettung.
Med. Welt 22, 332-399, 1971
- 6) GALAMBOS, J.T., WILLS, Ch.E.: Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients.
Gastroenterology 74, 1191-1195, 1978
- 7) GROS, H., MÜHLER, E.: Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber.
Med. Klinik 60, 125-129, 1965
- 8) HISLOP, W.S. et al.: Alcoholic liver disease in Scotland and Northeastern England: Presenting features in 510 patients.
Quart.J.Med. 52, 232-243, 1983
- 9) KALK, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes.
Dt.med.Wschr. 84, 1898-1901, 1959
- 10) KALK, H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweizer.Med.Wschr. 89, 1117-1121, 1959

- 11) KALK, H.: Über die Fettleber.
Münchn.Med.Wschr. 23, 1141-1147, 1965
- 12) KERN, H.H. et al.: Fatty metamorphosis of the liver
in morbid obesity.
Arch.Pathol. 96, 342-346, 1973
- 13) KNICK, B., LANGE, H.-J., HECKMANN, K.: Korrelationen
zwischen latentdiabetischer Stoffwechsellage, Adipositas
und Steatosis hepatis.
Dt.med.Wschr. 90, 1286-1289, 1965
- 14) KUNTZ, E.: Die Fettleber. Einteilung, Ätiopatho-
genese und Klinik.
Münchn.Med.Wschr. 46, 1540-1549, 1971
- 15) LORENZ, G.: Häufigkeit und Ätiologie der Fettleber
im Biopsiematerial.
Z.ges.Hyg. 24(5), 347-351, 1978
- 16) MÖRL, M., NILIUS, R., OTTO, L.: Fettleber und
Lebensalter.
Z.Alternsforsch. 26(4), 379-382, 1973
- 17) MUCHA, U.: Zur Syntropie von Leberverfettung und
Diabetes mellitus.
Dissertation Köln 1969
- 18) NILIUS, R., OTTO, L., MÖRL, M., ENKE, H.: Zur Dia-
gnostik der Fettleber. Eine statistische Analyse
von 272 Fällen.
Dtsch.Ges.wesen 21, 953-958, 1971
- 19) PHILIPPEN, R.: Pathogenese und Klinik der Fettleber.
Med. Klinik 70, 1573-1582, 1975
- 20) RÖSCH, D., WEISE, J.: Vergleichende Untersuchungen
bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien
hinsichtlich Klinik und Funktionsdiagnostik.
Acta hepato-splenol. 2, 104-119, 1971
- 21) TAKAC, A. et al.: Leberverfettung bei Diabetes mellitus.
Münchn.Med.Wschr. 107, 1148-1152, 1965
- 22) THALER, H.: Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 7, 21-27, 1966
- 23) THALER, H.: Die Fettleber und ihre klinische Bedeu-
tung. In: DEMLING, L. (Herausgeber): Klinische Gastro-
enterologie.
Stuttgart S. 84-95, 1984²

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 20.8.1949 als Tochter von Josef und Therese Greschniok, geb. Eder, in Grüb, Kreis Freyung - Grafenau geboren.

In den Jahren 1955 - 1959 besuchte ich die Volksschule in Waldhäuser (Bayer. Wald), von 1959 - 1968 das Neusprachliche Gymnasium Passau - Niedernburg.

Nach dem Abitur 1968 verbrachte ich ein Jahr als Au-Pair-Mädchen in den Vereinigten Staaten. Im Wintersemester 1969 begann ich in München mit dem Studium der Romanistik und Anglistik; 1971 verbrachte ich das Sommersemester an der Sorbonne in Paris und setzte das Fremdsprachenstudium dann bis 1972 wieder in München fort. Von Oktober 1972 bis März 1973 leistete ich Krankenpflegedienst, einschließlich Pflegepraktikum, an der Stiftsklinik Augustinum in München und begann in München im Sommersemester 1973 mit dem Studium der Humanmedizin.

Im Sommer 1974 Heirat mit dem Arzt Friedrich Seidel.

Aus der Ehe sind bisher die Kinder Christian (geb. 5.6.1976), Georg (geb. 19.7.1979) und Sebastian (geb. 2.6.1982) hervorgegangen.

Im Juli 1979 Abschluß des Studiums mit dem Staatsexamen und Erteilung der Approbation. Seit Dezember 1980 bereite ich mich durch regelmäßige Praxisvertretungen, Gutachter-tätigkeit und ärztlichen Notdienst in München auf die Niederlassung als praktische Ärztin vor.

